

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1938-1939

N° 9

DONNÉES ACTUELLES
SUR LE TRAITEMENT
DE LA
MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE

Thèse pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement le mercredi 2 novembre 1938

PAR

Pierre-Jean NICAUDIE

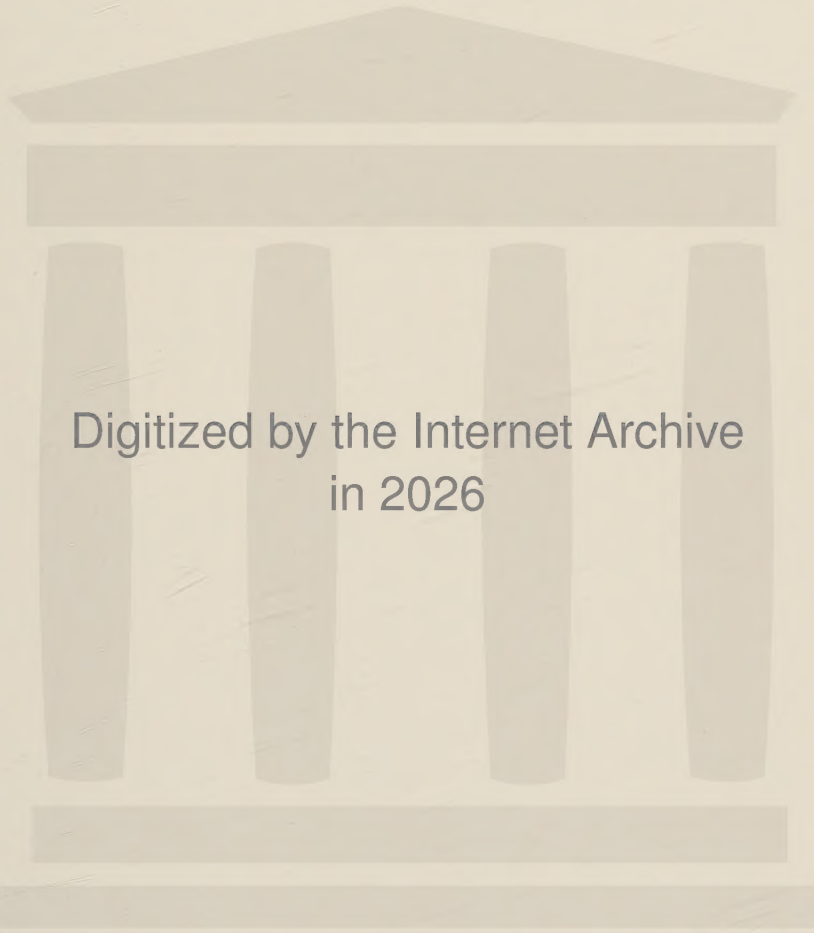
Externe des Hôpitaux

Né à Bergerac (Dordogne), le 18 juin 1914

Examineurs de la Thèse	{	MM. CRUCHET, professeur	Président.
		DAMADE, professeur	Juges
		PIÉCHAUD, agrégé	
		FONTAN, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE BIERE
18, Rue du Peugue

1938



Digitized by the Internet Archive
in 2026

DONNÉES ACTUELLES
SUR LE TRAITEMENT
DE LA
MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE

Thèse pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement le mercredi 2 novembre 1938

PAR

Pierre-Jean NICAUDIE

Externe des Hôpitaux

Né à Bergerac (Dordogne), le 18 juin 1914

Examineurs de la Thèse	{	MM. CRUCHET, professeur	} <i>Président.</i>	
		DAMADE, professeur		
		PIÉCHAUD, agrégé		} <i>Juges</i>
		FONTAN, agrégé		

BORDEAUX
IMPRIMERIE BIERE
18, Rue du Peugue

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen	M. MAURIAC.
Assesseur	M. LABAT.
Doyen honoraire	M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. FOUSSON, MOURE, RIVIERE, BARTHE, DENIGES, BEILLE, CASSAET,
CHIAVANNAZ, PACHON, C. SIGALAS, SABRAZES, BEGOUIN, DUPOUY.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale	(MAURIAC. DUPERIE.	Clinique chirurgicale in- fanle et orthopédie ...	ROCHER.
Clinique chirurgicale et gynécologique.....	GUYOT.	Clinique médicale des ma- ladies des enfants	CRUCHET.
Clinique chirurgicale ...	PAPIN.	Chimie biologique et mé- dicale	MACHEBŒUF.
Pathologie et thérapeuti- que générales.....	CARLES.	Physique médicale et pharmaceutique	WANGERMEZ.
Clinique d'accouchements.	ANDERODIAS.	Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Anatomie pathologique et microscopie clinique ...	DAMADE.	Clinique des maladies cu- tanées et syphilitiques .	PETGES.
Anatomie	VILLEMIN.	Clin. des mal. des voix urinaires	DUVERGEY.
Anatomie générale et his- tologie.....	G. DUBREUIL.	Clinique des maladies ner- veuses et mentales.....	ABADIE.
Hygiène.....	LEURET.	Clinique d'oto-rhino-lar- yngologie	PORTMANN.
Médecine légale et déon- tologie.....	LANDE.	Toxicologie et hygiène ap- pliquée.....	LABAT.
Electroradiologie et clin. d'électricité médicale ..	RECHOU.	Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	CREYX.
Chimie	CHELLE.	Clinique odonto-stomato- logique	DUBECO.
Botanique et manière mé- dicale	GOLSE.		
Pharmac.	VITTE.		
Zoologie et parasitologie ..	MANDOUL.		
Médecine expérimentale ..	AUFERTIN.		
Clinique ophtalmologique.	TEULIERES.		
Physiologie	FABRE.		

LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales).
R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM.
Anatomie	N.		CHARRIER.
Anatomie	DUFOUR.		LOUBAT.
Physiologie	N.	Chirurgie générale.....	MASSE.
			DARGET.
			N.
	PIECHAUD.	Obstétrique.....	RIVIERE.
	DELMAS-MARSALET.	Ophthalmologie.....	BEAUVIEUX.
	DE GRAILLY.	Oto-Rhino-Laryngologie..	DESPON ^{NS} .
Médecine générale.....	FONTAN.	Dermatologie et syphili-	
	BROUSTET.	graphie	JOULIA.
	DERVILLEE.	Physique médicale.....	N.
	N.	Chimie générale pharm-	
		aceutique et toxicologie..	N.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Anatomie	J. BEAUVIEUX	Zoologie et parasitologie ..	R. SIGALAS.
Physiologie	PETITEAU.	Physique médicale et	
Médecine opératoire	JANNENEY.	pharmaceutique	AURIAC.
Accouchements	RIVIERE.	Médecine légale	DERVILLEE.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.	Urologie	DARGET.
Ophthalmologie	CABANNES (en congé).	Botanique	GIRARD.
		Bactériologie	MOUREAU.
Puériculture	FAUGERE.	Législât. pharmaceutique.	POPLAWSKI.
Pharmacie galénique	MESNARD.	Chimie minérale	CASTAGNOU.
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail les mutilés de guerre et les infirmes. N.			

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'en tend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE LE DOCTEUR NICAUDIE

MORT POUR LA FRANCE

A MA MERE

A MA FIANCEE

A TOUS LES MIENS

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FONTAN

MÉDECIN DES HÔPITAUX

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PIECHAUD

MÉDECIN DES HÔPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DAMADE

PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
ET MICROSCOPIE CLINIQUE
MÉDECIN DES HÔPITAUX
CROIX DE GUERRE
OFFICIER D'ACADÉMIE

A MON PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR CRUCHET
PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
DES MALADIES DES ENFANTS
MÉDECIN DES HÔPITAUX
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

*Qu'il nous soit permis de le
remercier ici pour son bien-
veillant accueil dans son ser-
vice, le précieux enseigne-
ment que nous y avons reçu
et le grand honneur qu'il
nous fait en acceptant la pré-
sidence de cette thèse.*

INTRODUCTION

Au cours de notre stage d'externe dans le service de M. le professeur Cruchet, nous avons eu l'occasion de suivre deux enfants atteints de méningite cérébro-spinale à méningocoques. En étudiant le traitement de cette affection nous avons remarqué les divergences d'opinion de certains auteurs au sujet de la thérapeutique à employer : les uns restent fidèles à la sérothérapie, les autres, au contraire, l'ont abandonnée au profit des méthodes à base de produits chimiques qui ont pris depuis quelque temps une importance considérable.

Dans ces conditions nous avons pensé qu'il pouvait être intéressant de réaliser en quelque sorte une mise au point des différents moyens qui s'offrent actuellement au médecin pour traiter une méningite à méningocoques. Nous n'avons pas la prétention de faire acte d'innovation, nous chercherons surtout à tirer de ce travail des conclusions pratiques, en nous basant sur les résultats obtenus par les différentes méthodes thérapeutiques.

Voici le plan que nous suivons :

Chapitre I. — La sérothérapie anti-méningococcique.

Chapitre II. — Les traitements adjuvants.

Chapitre III. — La sulfamide et ses dérivés.

Chapitre IV. — Observations de malades.

Conclusions.

CHAPITRE PREMIER

LA SÉROTHÉRAPIE ANTIMÉNINGOCOCCIQUE

Avant d'étudier la sérothérapie antiméningococcique, nous ferons un rappel très bref sur quelques caractères des méningites à méningocoques.

Bactériologie. — C'est à Weichselbaum qu'est due la découverte, en 1887, de l'agent pathogène de la méningite cérébro-spinale. Mais le méningocoque ne fut bien étudié qu'à partir de 1903. Il s'agit d'un diplocoque en grain de café, de petites dimensions, Gram négatif. On le trouve facilement dans le liquide céphalo-rachidien des malades, où, après centrifugation, on voit des polynucléaires plus ou moins altérés et des diplocoques Gram négatif, intra et extra-cellulaires.

Cet examen direct doit se compléter d'un ensemencement du liquide sur un milieu riche en albumine, par exemple la gélose-ascite. Le tube de culture sera porté rapidement à l'étuve en raison de la fragilité du méningocoque. Les colonies poussent en 24 heures environ.

Ces ensemencements sont utiles à cause de la pluralité des germes. Il existe, en effet, plusieurs variétés de méningocoques dont les quatre principales sont appelées A, B, C, D. Chacun de ces groupes est agglutiné par le sérum qui lui correspond et non par le sérum voisin. L'agglutination est macroscopique et immédiate, ce qui rend la différenciation facile. Cette question de classification de germes est très importante, puisqu'elle permet de mettre en œuvre un traitement sérothérapique approprié, comme nous le verrons plus loin.

Gravité. — Nous ne reprendrons pas l'étude clinique de la méningite cérébro-spinale. Signalons cependant la difficulté qu'il y a souvent à faire un diagnostic précoce chez le nourrisson. Là, en effet, le début peut être apyrétique, la contraction peut manquer, les vomissements ne signifient pas grand chose en faveur d'une méningite; la tension de la fontanelle, qui est un signe très important, manque rarement, mais ne se manifeste pas toujours précocement.

C'est dire combien cette difficulté d'un diagnostic précoce aggrave le pronostic chez les nourrissons, pour lesquels la mortalité est toujours très élevée.

Enfin signalons la fréquence des rechutes dans les méningites à méningocoques. Pour certains (Ribierre, Bloch, Hébert) le germe se nicherait dans les espaces lacunaires des plexus choroïdes et de la face interne de l'épendyme; pour Netter le principal repaire microbien serait le rhino-pharynx.

Nous ne reprendrons pas en détails l'étude de la sérothérapie antiméningococcique, car c'est une question très connue. Cependant nous sommes obligés de revenir sur les points principaux de cette question, à cause du rôle primordial joué par le sérum, non seulement dans les premiers temps lorsqu'il donnait des résultats excellents, mais aussi de nos jours où bon nombre d'auteurs utilisent toujours la sérothérapie.

Nous ferons d'abord un court exposé sur le sérum et sa préparation. Nous verrons ensuite les très beaux succès qu'il a permis d'obtenir, succès qui furent malheureusement de courte durée: en effet, au cours de la guerre de 1914 à 1918, le sérum cesse d'agir. Nous verrons dans quelle mesure on arrive à expliquer ce fait, ce que l'on peut penser de la valeur curative du sérum, enfin nous terminerons par quelques règles pouvant servir de base pour conduire un traitement sérothérapique de méningite cérébro-spinale.

Le sérum antiméningococcique.

Nous avons vu plus haut que la spécificité de la méningite cérébrospinale fut prouvée par Weichselbaum dès 1887. Mais ce n'est que vers 1903 et 1904 que le méningocoque fut reconnu par tout le monde. Dès lors on cherche à préparer un sérum antiméningococcique. C'est Flexner qui, le premier, fabriqua ce sérum en 1906. La même année, Markl en Autriche, Kolle et Wassermann, Ruffel en Allemagne obtinrent un sérum. En France, en 1907, Dopter prépare un sérum d'après les conseils de Roux. Ce sérum est essayé en 1908.

La préparation du sérum est simple. On injecte sous la peau puis dans les veines d'un cheval, une émulsion de microbes vivants provenant d'une souche isolée depuis peu de temps. On répète les injections une fois par semaine pendant trois à quatre mois.

Le sérum obtenu est donc avant tout antimicrobien d'où difficultés pour mesurer son pouvoir curatif.

Mais, très vite, Dopter soupçonna qu'il existait d'autres races de méningocoques en dehors de la race ordinaire, ceci dès 1909. Cependant ce n'est que vers 1917, à la suite des travaux de Dopter (1914), de Gordon et Murray (1915), que Nicolle, Debains et Jouans établissent la classification définitive en méningocoques A, B, C et D. Dès lors il devenait indispensable de fabriquer un sérum répondant à chacune des variétés A, B, C et D. En pratique, la variété D très rare et inconnue en France ne présentait pas un gros intérêt.

Assez vite on se rendit compte des difficultés qu'il y avait à identifier rapidement la variété du méningocoque en cause. On fabriqua alors du sérum polyvalent pour les germes A, B, C, sérum que l'on pouvait mettre en œuvre avant de connaître le groupe dont il s'agissait.

Quelles étaient les voies utilisées pour administrer le sérum ? Dès le début, on admit que la voie rachidienne était la

meilleure. En plus, on utilisait la voie sous-cutanée et même la voie intraveineuse (Dopter).

Quant aux doses à utiliser, Netter et Debré en 1911 les fixèrent d'une manière qui est restée la même de nos jours : doses fortes dès le début, doses fortes répétées les jours suivants.

Résultats de la sérothérapie.

On peut admettre que l'ère de la sérothérapie commence en 1908 et s'étend jusqu'à nos jours. Mais on peut diviser dans une certaine mesure cette période en deux parties : la première, marquée par le succès du sérum, qui va jusqu'en 1917, et la deuxième marquée elle par des échecs considérables, qui va de 1917 à maintenant.

a) **Période où le sérum agit.** — Dès le début les statistiques de tous les pays sont unanimes à reconnaître l'action du sérum. Le pronostic de la méningite cérébrospinale se trouve complètement modifié. Les chiffres sont démonstratifs : de 1908 à 1911 le sérum de Dopter fait tomber la mortalité de 37 % à 10,9 % (Netter et Debré), de 75 % à 43 % (Courby), de 75 % à 19 % (P. Teissier). Des résultats comparables sont publiés à l'étranger : Flexner obtient : 31 % de mortalité, Koplik 18 %, Kolle 5 %, Wassermann 18 %.

En 1912, Dopter obtient 11,4 %. Ces résultats sont résumés dans le rapport de L. Martin à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris en 1915, où il montre que le chiffre moyen de mortalité est tombé de 72 % avant le sérum à 15 % avec le sérum.

On voit par ces chiffres tous les espoirs que l'on pouvait placer dans le sérum antiméningococcique, que l'on comparait au sérum antidiphtérique.

b) **Période où le sérum n'agit plus.** — Les résultats que nous venons de voir s'observaient à peu près partout où le sérum était employé d'une façon systématique.

Cependant Dopter avait noté des cas qui ne réagissaient pas au sérum, en petit nombre il est vrai (5% environ). C'est à ce moment qu'il découvre les autres races de méningocoques.

En 1914, alors que P. Teissier obtenait aux armées de très bons résultats, les médecins anglais notent en Angleterre une mortalité élevée. Rolleston observe 61% de mortalité, Ellis 68%, Gaskell et Forster 55%. Rapidement l'armée anglaise en campagne dans le Nord de la France présente des résultats tout aussi alarmants. Plus tard, on se rendit compte qu'il s'agissait de souches différentes de la souche ordinaire qui avait servi à la fabrication du sérum.

Et à partir de 1916 la plupart des auteurs sont amenés à constater que bien des cas de méningite cérébrospinale restent réfractaires au sérum.

Dans les années qui suivent, la situation ne s'améliore pas. En 1923, au Congrès de Bordeaux, Dopter avoue que même avec un traitement bien conduit, il arrive à une mortalité de 72%. En 1924 P. Teissier donne 80% de mortalité. Netter, Monier-Vinard et bien d'autres annoncent des résultats comparables. Ces faits seront consignés en 1925 par P. Teissier dans le *Bulletin Médical*, où il se demande s'il y a lieu de continuer à injecter du sérum, puisque les résultats sont les mêmes qu'avant l'ère sérothérapique.

A tel point que bien des auteurs versaient dans un pessimisme exagéré. Ainsi Dufourt et Sédailan parlent de l'inefficacité « reconnue » de la sérothérapie dans la méningite cérébro-spinale. Monier-Vinard, Chabanier et Perrault, rapportant l'observation d'une femme morte de méningite cérébro-spinale après avoir présenté une éruption herpétiforme généralisée, écrivent qu'ils n'ont pas fait de sérum étant donné le nombre d'insuccès qu'ils avaient observés avec la sérothérapie.

Même chose en Angleterre où Sir Buchanan relate 90% de morts en 1929. A Palerme, B. Vasile observe 70% de morts. De même Madsen en 1930 se demande, à l'Office d'Hygiène de la Ligue des Nations, s'il est utile de continuer la fabrication du sérum.

Cependant on pouvait noter de temps en temps parmi ces chiffres tellement décourageants, quelques statistiques où la mortalité était moins élevée.

Prenons, par exemple, les statistiques de l'armée française en ce qui concerne la méningite cérébro-spinale : de 1910 à 1914 on note 24% de morts ; pendant la guerre 29% sur le front et 26% à l'intérieur du territoire ; de 1921 à 1930 la mortalité atteint 36%, mais malgré tout nous sommes loin des chiffres de 70 et 80% notés par Dopter ou Teissier (il est vrai que les statistiques de l'armée ne portent que sur des adultes). Quoi qu'il en soit, la mortalité actuelle dans l'armée est de 36% alors qu'avant 1908 elle était de 67%.

Autre exemple : à l'hôpital de l'institut Pasteur il n'y a eu aucun décès par méningite cérébro-spinale de 1929 à 1932.

R. Bénard publie en 1926 14 guérisons sur 14 malades traités dans son service de l'hôpital militaire de Versailles. Tournant et Patey rapportent également 13 guérisons sur 13 malades en 1932.

En Roumanie, Nicolau relate 24% de morts en 1931. En Angleterre, en 1931, S. Banks donne 37,5%. Aux Etats-Unis, la mortalité est encore plus faible : 17% pour Wadsworth et 10% pour Carbonnel et Coak.

On se trouve donc en présence de chiffres contradictoires, à tel point que l'on pourrait être tenté d'affirmer une fois de plus que les statistiques ne prouvent rien. Malgré tout, on arrive à dégager deux faits incontestables, à savoir : 1^o que l'action du sérum a baissé considérablement depuis 1916 ou 1917 ; 2^o que le sérum se montre particulièrement inactif chez les enfants. Ce dernier fait est prouvé par la différence de mortalité entre les statistiques portant uniquement sur des adultes (25 à 35%) et celles qui portent sur l'ensemble des malades (70 à 80%).

Pourquoi l'action du sérum s'est-elle ralentie ?

Nous verrons ultérieurement les causes de mort dans la méningite cérébro-spinale, qui ne sont pas dues à l'inefficacité

du sérum. Nous verrons le rôle des associations microbiennes, du retard dans la mise en œuvre du sérum, du cloisonnement des espaces sous-arachnoïdiens, etc. Pour l'instant, nous nous occuperons seulement des cas où le sérum, utilisé assez tôt, à doses suffisantes et assez longtemps, n'a pas agi.

Il semble bien que le facteur le plus important d'échec du sérum, soit l'apparition de races nouvelles de méningocoques, beaucoup plus virulentes que la variété ordinairement rencontrée.

En effet, dès 1911, Dopter s'aperçoit qu'il existe des méningocoques qui résistent au sérum. Par agglutination, il obtient quatre groupes : le groupe ordinaire, le plus fréquent et les groupes a, b, c. Un peu plus tard, Nicolle décrit lui aussi quatre variétés de méningocoques qu'il appelle A, B, C, D, et cette classification est adoptée par tous. Très vite, on s'aperçut que la variété B était de beaucoup la plus virulente, avec une tendance hémorragipare marquée. Dans quelles proportions rencontrait-on les diverses races A, B, C ou D? Éliminons immédiatement la variété D très rare, en France notamment.

Avant 1914, il y avait environ 95 % de A et 5 % de B. Mais pendant la guerre, la proportion se renverse complètement au point que l'on note 85 % de méningocoques B. En même temps le C fait son apparition, mais en proportion plus faible.

Après la guerre, pendant plusieurs années, il n'y a aucun changement et même le B semble encore plus fréquent. Voici quelques chiffres qui montrent que, ensuite, les méningocoques A redeviennent les plus nombreux : en 1928 type A, 86 %, B 6 %, C 6 %; en 1930, A 76 %, B 10 %, C 3 %.

Carrez, dans sa thèse de Paris, 1937, observe une proportion de 92,8 % de méningocoques B dans les cérébrospinales du nourrisson.

À l'Institut Pasteur depuis 1931, la variété A domine bien que B ne soit pas rare. C'est devenu rare. On voit donc les fluctuations considérables que subissent les diverses races de méningocoques. Il faut remarquer d'ailleurs qu'il existe d'autres types, différents des types A, B, C, D. Ainsi, au Dane-

mark, à Palerme, aux Etats-Unis, à Madagascar on a pu voir des germes qui n'étaient pas agglutinés par les sérums courants.

Quoi qu'il en soit, on peut admettre que bien des échecs de la sérothérapie sont dus à la fréquence du méningocoque B, car en dehors même de sa virulence, ce type B est doué d'un pouvoir antigénique très faible, ce qui explique le peu d'action du sérum même spécifique sur les méningites du type B.

Bien des médecins pensèrent, en constatant les échecs grandissants de la sérothérapie, que la fabrication du sérum pouvait être incriminée. Nous avons vu plus haut le principe de cette fabrication qui est resté toujours le même; on immunise le cheval à l'aide d'injections intraveineuses d'émulsions microbiennes très fraîches à partir de souches fréquemment renouvelées. La seule différence, c'est qu'il existe maintenant un sérum polyvalent et des sérums monovalents dont la fabrication commença dès que les diverses variétés de méningocoques furent identifiées.

Donc, on peut affirmer que le sérum est toujours aussi actif qu'à l'époque de ses succès thérapeutiques; mais seulement en ce qui concerne le type A. Pour le type B, la question est plus complexe. Là il faut reconnaître que le sérum polyvalent est très peu actif et que le sérum spécifique est loin d'avoir une valeur comparable à celle du sérum anti-A. Pourquoi? Il semble comme nous l'avons dit plus haut que le cheval réagisse moins contre le méningocoque B, d'où une richesse moindre de son sérum en anticorps. Dans ce cas, il faudrait arriver à concentrer ce sérum pour disposer sous un même volume d'une quantité plus considérable d'anticorps. Malheureusement on n'a pas encore obtenu dans ce sens des résultats satisfaisants.

Est-ce à dire que tous les cas de morts par méningites B sont dus à la virulence du germe et à sa résistance au sérum? Nous ne le pensons pas. En effet, nous nous sommes placés dans le cas où le type de méningocoque était déterminé assez vite pour que l'on puisse mettre en œuvre le sérum de façon

efficace. Mais dans bien des cas le médecin est obligé de faire uniquement du sérum polyvalent, parce qu'il n'a pas à sa portée un laboratoire lui permettant de déterminer le méningocoque en cause.

D'autre part, le facteur « pessimisme » joue un rôle considérable. Nous avons vu que certains médecins ne faisaient plus de sérothérapie parce qu'ils n'avaient pas confiance. Beaucoup d'autres continuent à injecter le sérum, mais par acquit de conscience et sans aucun espoir. Il faut bien savoir que dans ces conditions la partie est perdue d'avance, car le sérum doit toujours être institué à doses suffisantes, assez tôt et pendant longtemps. En effet, l'action du sérum n'est pas toujours appréciable dès le début, aussi faut-il poursuivre les injections pendant plusieurs jours.

En résumé, nous pouvons dire que depuis 1916 la sérothérapie antiméningococcique est moins active qu'auparavant. ceci du fait de la prédominance du méningocoque B à la fois plus virulent que les autres et plus résistant au sérum. Mais la sérothérapie ne saurait être abandonnée puisqu'elle agit dans bien des cas de façon remarquable.

Causes d'échecs indépendantes du sérum.

Même à l'époque où le sérum agissait, la méningite cérébro-spinale était une maladie redoutable, puisque les meilleures statistiques comportaient une mortalité de 10 à 15 %, sans compter les guérisons avec séquelles indélébiles telles que la surdité.

Souvent ces insuccès proviennent du milieu où la maladie est apparue. En effet, dans la pratique civile, le médecin est souvent appelé trop tardivement ou encore il se heurte à de l'appréhension de certaines personnes pour des traitements tels que l'injection intrarachidienne ; quelquefois même, on lui oppose un refus catégorique.

Il faut souligner également la difficulté d'un diagnostic précoce de méningite chez le nourrisson, où elle revêt une allure torpide pendant plusieurs jours.

Rappelons aussi le rôle des associations microbiennes dont l'action est si redoutable. Les germes associés sont assez variés : pneumocoques, streptocoques, staphylocoques, quelquefois des germes du type colibacille, et aussi du bacille de Koch. De telles méningites sont presque toujours mortelles.

Enfin il faut bien savoir que la gravité d'une méningite dépend beaucoup du siège des lésions et de leur étendue. Le cloisonnement des espaces sous-arachnoïdiens constitue une complication redoutable, en s'opposant à la libre circulation du sérum. Ce cloisonnement est formé de brides conjonctivo-fibreuses dont le siège le plus fréquent est la région basilaire. Si les cloisons sont étanches, le liquide céphalique ne peut plus s'écouler par voie lombaire et de même le sérum ne peut dépasser la hauteur du bulbe. L'association de lésions épendymaires constitue également une complication des plus graves. Les recherches anatomo-pathologiques ont montré en effet que les lésions atteignaient assez souvent les plexus choroïdes et les parois des ventricules. Pour certains tels que Lewkowicz, ces lésions seraient antérieures aux lésions sous-arachnoïdiennes. Il y aurait fixation du méningocoque (après une phase septicémique) sur les plexus choroïdes, puis transmission de proche en proche à l'épendyme des ventricules latéraux par les trous de Monro, et aux espaces sous-arachnoïdiens par les trous de Luschka et de Magendie. Cette théorie n'est peut-être pas exacte dans tous les cas : cependant il est absolument nécessaire d'amener du sérum le plus haut possible étant donnée la fréquence de ces choroïdo-épendymites.

Nous voyons donc qu'il peut y avoir des cas où le médecin est en partie désarmé, soit par la faute du malade ou de son entourage, soit par la gravité des cas.

Règles de la sérothérapie.

Depuis longtemps (Netter et Debré, en 1911) les principes généraux du traitement par le sérum sont parfaitement établis. Nous sommes cependant obligés d'y revenir pour insister sur quelques points, en particulier sur les doses de sérum à utiliser.

Choix du sérum. — Le médecin qui soupçonne une méningite doit faire aussitôt une ponction lombaire. Si le liquide qui s'écoule est clair, on peut, soit attendre les résultats de laboratoire, soit injecter immédiatement le sérum. Si le liquide céphalo-rachidien est purulent ou louche, il faut aussitôt faire l'injection de sérum. Le fait capital, c'est de ne pas perdre de temps. Donc d'une façon générale avant tout examen de laboratoire on commencera à faire du sérum et comme on ne connaît pas le germe qui est en cause, on utilisera le sérum polyvalent qui est un mélange des trois sérums anti A, anti B et anti C, ou un sérum trivalent préparé à l'aide de trois antigènes A, B et C.

Ensuite deux cas se présentent : ou bien le germe peut être identifié, ou bien il ne peut pas l'être. Dans le premier cas on met en œuvre immédiatement le sérum monovalent répondant à la variété en question. Dans le deuxième cas on est bien obligé de continuer à injecter du sérum polyvalent.

Donc le choix du sérum est très simple : si on ne connaît pas le type de méningocoque, sérum polyvalent, si le germe est identifié, sérum monovalent.

Voies d'introduction du sérum. — Puisque le sérum agit directement sur les méningocoques, il est évident qu'il y a intérêt à porter ce sérum au contact même des germes dans les espaces méningés.

1^o *La voie lombaire* est de beaucoup la plus utilisée. Il est préférable de mettre le malade en position couchée. On ponctionne classiquement entre la 4^e et la 5^e vertèbre lombaire, on

peut fonctionner plus haut sans inconvénient. On retire le maximum de liquide, puis on injecte le sérum préalablement tiédi. Ensuite on met le malade en position de Trendelenburg pour permettre au sérum d'aller si possible jusqu'aux ventricules latéraux.

La ponction lombaire est le moyen le plus facile pour apporter le sérum dans l'axe cérébro-spinal. Mais il y a des cas où cela ne suffit pas.

Prenons le cas suivant : malgré la sérothérapie un malade ne va pas mieux et le liquide céphalo-rachidien ne s'écoule plus qu'en très faible quantité. Il s'agit d'un cloisonnement qui bloque du pus aux étages supérieurs des cavités méningées. Il faut évacuer ce pus et le remplacer par du sérum. Deux moyens s'offrent alors : la ponction sous-occipitale et la ponction ventriculaire.

2° *La ponction sous-occipitale*, pratiquée pour la première fois par Westenhaffer en 1905, reprise par Ravaut en 1915 fut vulgarisée en 1920 par les Américains (Ayer) et en 1923 par Sicard en France. Actuellement on la pratique assez couramment en dehors des méningites, par exemple pour injecter du lipiodol dans le rachis.

Sa technique est simple : il faut enfoncer une aiguille à ponction lombaire bien sagittalement dans l'espace atlo-vertébral. Chez les sujets jeunes on sent bien cet espace avec le doigt. Si on ne le sent pas, on pique au milieu de la ligne qui joint les extrémités inférieures des mastoïdes (Riser). On va jusqu'à environ trois centimètres de profondeur. Là on tombe sur un plan résistant qui est le ligament cervical postérieur. On le perfore prudemment et on tombe dans le lac cérébelleux postérieur.

Cette ponction est sans inconvénients si on agit avec prudence, et elle peut rendre de très grands services.

3° *La ponction ventriculaire*, réalisée pour la première fois par Cushing en 1908, se présente de façon différente chez l'adulte et chez le nourrisson.

Chez l'adulte le ventricule n'est accessible que par trépana-

tion. La corne occipitale étant la plus abordable, on trépane à l'aide d'une fraise, au point situé à 2 cm. au-dessus de l'extrémité postérieure d'une ligne horizontale de 4 cm. partant du conduit auditif externe. L'aiguille à ponction sera dirigée horizontalement vers le sommet de l'arcade orbitaire. Le liquide est atteint à 4 ou 5 cm. de l'orifice de ponction. C'est tout de même une méthode d'exception, car elle nécessite une certaine habileté et un matériel que l'on n'a pas dans la pratique courante.

Le nourrisson lui, présente l'avantage d'avoir une fontanelle ouverte. Là une simple aiguille à ponction lombaire atteindra le ventricule. On pique dans l'angle externe de la fontanelle, pour éviter le sinus longitudinal supérieur, et on dirige l'aiguille de dehors en dedans vers le lobule de l'oreille du côté opposé. La cavité ventriculaire est atteinte à une profondeur de 2 à 4 cm.

Ce procédé, très simple, est extrêmement précieux, car chez le nourrisson les cloisonnements sont fréquents et il se forme dans les ventricules latéraux de véritables collections purulentes qu'il faut évacuer de toute nécessité, pour les remplacer par du sérum. Il ne faut pas hésiter en cas de cloisonnement à pratiquer cette ponction, il faut s'il y a lieu vaincre l'appréhension de l'entourage, car c'est le seul moyen qui offre quelques chances de succès.

4° *Voies sous-cutanée et intramusculaire.* — Pour certains auteurs la localisation méningée du méningocoque serait secondaire à une phase septicémique; d'autre part, les complications viscérales et articulaires que l'on observe, montrent qu'il s'agit d'une maladie générale. Ceci justifierait amplement l'emploi du sérum par voie sous-cutanée et intramusculaire. Par ailleurs les expériences de Amoss et Eberson sur des singes montrent que le sérum injecté par voie rachidienne passe très vite dans le sang et qu'il est presque entièrement éliminé vers la huitième heure après l'injection. Donc il y a intérêt à imprégner l'organisme d'anticorps, qui auront ainsi la possibilité de diffuser dans le liquide céphalo-rachidien

par l'intermédiaire des plexus choroïdes, c'est-à-dire à un niveau difficilement accessible au sérum injecté par voie rachidienne basse.

Nous ne ferons que mentionner le rôle de l'anesthésie générale qui pourra servir, d'une part à calmer le malade, d'autre part à faciliter les ponctions lombaires rendues laborieuses par l'agitation du malade ou par les contractures du rachis. Cette anesthésie se fera généralement au chloroforme. Elle est bien acceptée et même souvent demandée par le malade au moment des ponctions lombaires.

En résumé il faut injecter le sérum : avant tout par voie rachidienne (directement dans les ventricules si c'est nécessaire), mais sans jamais négliger les voies sous-cutanée et intramusculaire.

Quelles doses injecter et pendant combien de temps? —

Les chiffres que l'on peut donner sont variables et dépendent de l'allure de la maladie. Il s'agit donc de chiffres moyens qui pourront être modifiés suivant les cas.

Pendant les trois premiers jours, on injectera matin et soir, chez un enfant :

1° Par voie rachidienne, la plus grande quantité possible de sérum, après avoir retiré le maximum de liquide céphalo-rachidien. Par exemple si on a retiré 35 cc. de liquide, on injecte 30 cc. de sérum. Ensuite on met l'enfant en position de Trendelenburg pour que le sérum pénètre dans les espaces cérébraux.

2° On injectera 40 cc. de sérum, moitié par voie sous-cutanée, moitié par voie intra-musculaire. Chez l'adulte le principe est le même, mais les doses pourront être plus fortes, surtout en ce qui concerne les injections intra-rachidiennes.

Nous avons dit que ce traitement devait être répété deux fois par jour pendant trois jours. Mais il est évident que l'on peut diminuer le nombre d'injections ou au contraire l'augmenter et poursuivre un traitement très énergique, suivant l'évolution de la maladie.

Au bout de deux, trois, quatre jours d'injections bi-quotidiennes, si le malade va mieux on peut diminuer le nombre d'injections, et les faire une fois par vingt-quatre heures.

Comment savoir si le malade va mieux? Par l'examen clinique tout d'abord, mais surtout par les examens de laboratoire. Il faut examiner chaque jour le liquide céphalo-rachidien retiré et noter la proportion de polynucléaires et de lymphocytes et aussi la plus ou moins grande abondance de germes. Quand les lymphocytes augmentent régulièrement 20, 30, 40 60 % aux dépens des polynucléaires, cela correspond presque toujours à une évolution favorable. De même lorsque les méningocoques deviennent de plus en plus difficiles à trouver.

Dans ces conditions, et si la clinique le permet, on est en droit d'espacer les injections de sérum.

Quand faut-il arrêter la sérothérapie? C'est souvent difficile à préciser. Cependant lorsque la température est revenue à peu près normale, que les signes méningés ont diminué, qu'il n'y a plus de germes dans le liquide céphalo-rachidien et que la proportion de lymphocytes est supérieure à celle des polynucléaires, on peut arrêter. Cette amélioration se produit au bout d'un temps très variable : quelques jours, dix jours, quinze jours. Il faut savoir persévérer. Surtout il faut se méfier des récidives et ne pas hésiter à reprendre la sérothérapie si la fièvre remonte, si les signes méningés réapparaissent. Naturellement s'il s'est écoulé plus de dix jours depuis la dernière injection de sérum, il faudra désensibiliser le sujet selon la méthode de Besredka.

Nous avons pris l'exemple d'un cas favorable. S'il y a cloisonnement il faudra pratiquer des ponctions sous-occipitales ou ventriculaires, et là encore évacuer le maximum de liquide céphalo-rachidien que l'on remplacera par du sérum.

Cette sérothérapie à dose massive peut-elle produire des accidents? Nous ne parlerons pas de l'éruption sérique qui est, en général, sans gravité. Mais il faut bien connaître un phénomène assez spécial, qui est la méningite sérique. Elle se

manifeste de la façon suivante : chez un malade en bonne voie de guérison, après un traitement ordinaire par le sérum, la fièvre reprend en même temps que les signes méningés et surtout la céphalée. Le problème est de savoir s'il s'agit d'une rechute ou d'une réaction due au sérum. En faveur de la méningite sérique, on trouve un liquide céphalo-rachidien teinté en jaune. Malgré cela on peut réinjecter du sérum de crainte d'une rechute et là on voit le malade souffrir atrocement de la tête. A l'examen, le liquide montre des polynucléaires, mais pas de germes, et le taux de la glycorachie est normal. Tout cela aiguille vers le diagnostic de méningite sérique et dans ce cas il faut cesser le sérum.

Malgré tout c'est un problème difficile, heureusement assez rare, et qui peut être presque insoluble dans les premiers jours de la maladie.

En résumé la sérothérapie doit être appliquée le plus tôt possible, à doses considérables et pendant assez longtemps. On pourra nous reprocher d'avoir donné des chiffres trop forts, quant au nombre de centimètres cubes de sérum à injecter chaque jour. Mais il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'un sérum peu actif, surtout le sérum polyvalent qui est le plus couramment utilisé et le seul utilisé au début de la maladie. Or c'est à ce moment qu'on doit frapper fort. Donc il faut, surtout au début, donner des doses massives.

CHAPITRE II

LES TRAITEMENTS ADJUVANTS

Avant l'avènement du sérum, bien des traitements furent mis en œuvre pour lutter contre la méningite cérébro-spinale.

Les bains chauds répétés deux fois par jour étaient utilisés pour leur action sédative sur les contractures et la céphalée.

Des ponctions lombaires répétées réalisaient le drainage des espaces sous-dure-mériens, dans le but d'évacuer le plus possible de corps microbiens.

On a enregistré quelques succès, en administrant de l'urotropine par la bouche à raison de 2 ou 3 gr. par jour.

Quelques bons résultats également par les injections intrarachidiennes d'électrargol.

Mais les résultats pris en général étaient loin d'être satisfaisants et il faut arriver à l'époque de la sérothérapie pour voir la mortalité diminuer.

Mais en peu d'années cette méthode manifeste des défaillances, comme nous venons de le voir. Alors on chercha de nouveaux traitements qui furent employés avec plus ou moins de bonheur. Nous retiendrons surtout : la protéinothérapie, la pyothérapie, la vaccinothérapie, l'endoprotéinothérapie et la chimiothérapie. Nous ne nous attarderons guère aux premiers de ces procédés, mais nous ferons un chapitre spécial au sujet du traitement chimique par la sulfamide et ses dérivés, en raison de l'intérêt que présente cette médication.

La protéinothérapie.

On a cherché à produire un choc protéinique, en injectant des substances albumineuses telles que du sang, du sérum, du lait stérilisé.

Naturellement, ces corps n'agissent qu'en produisant un choc et ne peuvent agir sur des lésions méningées. Peut-être la septicémie méningococcique serait-elle heureusement influencée par ce choc, il n'en est pas moins vrai qu'il s'agit là d'un procédé très aléatoire.

Citons pour mémoire les injections de pus à méningocoques stérilisé dont l'effet est le même et qui aurait donné à Netter un cas de guérison.

La pyothérapie.

Ce procédé consiste en l'injection d'essence de térébenthine selon la technique habituelle des abcès de fixation. Il fut préconisé par Boidin et Weissenbach. Il y a des cas où l'amélioration correspondait à l'ouverture de l'abcès térébenthiné.

Il est possible que l'abcès de fixation ait une influence heureuse sur la maladie, ce n'est qu'un procédé secondaire qui ne saurait être employé seul.

La vaccinothérapie.

Introduite de même que la pyothérapie par Boidin et Weissenbach, en 1915, pour suppléer la sérothérapie dans le traitement de la méningite cérébro-spinale, la vaccinothérapie consiste à administrer au malade une quantité considérable de germes à virulence atténuée. On utilise un auto-vaccin ou un stock-vaccin quand on n'a pas pu isoler le germe en cause. Les émulsions microbiennes sont stérilisées soit par la chaleur, soit par un antiseptique. On donne le vaccin par voie sous-cutanée, en pratiquant une injection tous les trois

jours. Les doses sont progressives : un demi-milliard de germes, puis un milliard puis deux, jusqu'à cinq ou six milliards.

Quels sont les résultats ? De nombreux essais ont été tentés en France et à l'étranger, avec des succès certains, mais avec des insuccès non moins certains. Il semble que souvent les améliorations constatées résultent d'un choc protéique banal, beaucoup plus que d'une action immunisante. Cependant cette médication peut être essayée dans les formes traînantes, dans les formes avec cloisonnements partiels où le sérum agit difficilement.

Faut-il employer à la fois le sérum et le vaccin ? Il semble que non, car on mettrait en présence des anti-corps (sérum) et des antigènes (vaccin). Une certaine partie des anti-corps se fixerait sur les antigènes, d'où diminution réciproque du pouvoir du sérum et du vaccin.

L'Endoprotéinothérapie.

Ce procédé a été particulièrement étudié à Paris par Reilly, par Chavany et par Luton (thèse de Paris, 1926). Il consiste à injecter au malade des albumines microbiennes obtenues par broyage de corps microbiens. Comme ces albumines ne sont pas des endotoxines (elles ne sont pas toxiques), Reilly et Luton leur donnèrent le nom d'endoprotéines.

Pour obtenir l'endoprotéine, on opère de la façon suivante : on racle des cultures de méningocoques, on les dessèche dans le vide pendant vingt-quatre heures, on les broye enfin avec du chlorure de sodium dont le poids est égal à 40% du poids des corps microbiens secs. Quand on a une poudre très fine, on ajoute de l'eau distillée de façon à obtenir une solution à 8%. Ce liquide reste vingt-quatre heures à la glacière. Puis on supprime les corps microbiens par centrifugation.

Sous la peau d'un sujet sain, l'injection de 1 à 2 cc. de ce produit détermine une réaction fébrile assez brève. Par voie intra-rachidienne, l'endoprotéine détermine chez le sujet sain une vive réaction méningée qui dure trois à cinq jours.

Chez un méningitique, seules les injections intra-rachidiennes sont vraiment actives. Les doses seront d'autant plus fortes que le liquide céphalo-rachidien sera plus louche. Ainsi dans les cas moyens on injectera 1 cc. à la première piqûre et dans les cas graves 2 cc. Après l'injection, il y a souvent une réaction thermique et une réaction méningée, mais toujours beaucoup plus faible que chez un sujet sain.

Les jours suivants, si on renouvelle l'injection, il faut diminuer la dose, surtout si le malade va mieux, sans quoi on pourrait déterminer des phénomènes méningés qui feraient croire à une rechute. On cessera si le malade va nettement mieux.

Reilly et Luton recommandent de faire en plus tous les deux ou trois jours des injections intra-musculaires, mais à doses croissantes : 1, 2, 3 cc. On arrêtera quand la température tendra à redevenir normale.

Les résultats sont variables, bons dans les cas moyens, très aléatoires dans les cas graves. Chavany estime qu'on observe moins de cloisonnements qu'avec le sérum.

Là encore il semble bien qu'il s'agisse d'un choc protéique sans action spécifique.

De plus c'est un procédé qui ne donne rien avec les jeunes enfants, car ils n'ont que des réactions insignifiantes.

La Chimiothérapie.

Cette méthode, basée sur l'action microbicide de certains produits chimiques, a été essayée avec des succès variables depuis plusieurs années, mais ce n'est que tout récemment qu'elle a pris une importance considérable grâce aux succès thérapeutiques des dérivés sulfamidés.

Avant l'avènement de ces dérivés, divers produits furent utilisés, tels que l'optochine à 2 pour 1.000 qui est un dérivé de la quinine et qui auraient donnés quelques succès en Allemagne. Un produit plus intéressant est le jaune d'acridine.

Le jaune d'acridine et ses dérivés. — Les Allemands Friedmann et Deicher en 1925 furent les premiers à utiliser la trypanflavine ou gonacrine, qui est le chlorométhylate de la diaminoacridine.

Expérimentalement le produit fut étudié par Reilly et Coste. Une solution de gonacrine à 1 pour 200.000 retarde de trois jours une culture de méningocoques sur gélose-ascite. Une solution à 1 pour 20.000 empêche la culture de pousser. Pour connaître la toxicité de la gonacrine, Reilly, Coste et Launay en injectèrent au chien et au lapin par voie intrarachidienne. Des solutions à 1 pour 1.000 étaient bien tolérées, mais des concentrations plus fortes à 2 pour 100 étaient mortelles.

Quels sont les résultats en clinique humaine? Chavany relate plusieurs succès, mais Izard annonce un échec. Par ailleurs Eschbach obtient trois guérisons en 1936. Il avait utilisé une solution de jaune d'acridine à 1 pour 20.000 à la dose de 5 à 10 cc. injectés par voie lombaire ou par voie sous-occipitale. Dans un cas les injections furent répétées trois fois, dans les deux autres la guérison fut obtenue avec deux injections.

Chavany utilisait des concentrations allant de 1 pour 1.000 à 1 pour 50.000, en donnant la préférence à une dilution de 1 pour 5.000. Il injectait 2 à 5 cc. de cette solution par voie lombaire ou sous-occipitale. Il faut pousser les injections très lentement.

Enfin certains auteurs ont recommandé d'associer aux injections rachidiennes, des injections intraveineuses de trypanflavine à la dose de 3 à 5 cc. tous les deux jours en prenant une solution à 1 %.

Dans tous les cas il ne faut pas oublier que le jaune d'acridine est dangereux pour le rein et il faudra par conséquent, suivre l'azotémie du sujet.

Que conclure? Il s'agit d'une méthode qui a donné des résultats indubitables expérimentalement et en clinique. Cependant il y a des échecs assez nombreux. D'autre part, c'est un produit toxique qui ne saurait être administré à dose suffisante pour être aussi actif que *in vitro*.

Toutefois le jaune d'acridine mérite d'être retenu en cas d'échec de la sérothérapie. Et dans ce cas, il faudra bien savoir que ce corps est d'autant plus actif qu'il est plus près des germes et par conséquent il faudra sans hésiter passer par voie sous-occipitale ou même ventriculaire.

CHAPITRE III

LA SULFAMIDE ET SES DÉRIVÉS

Aperçu chimique

Sous le nom de sulfamide, on désigne la para-amino-phényl-sulfamide qui fait partie d'un groupe de corps chimiques nombreux dont certains ont acquis, depuis ces dernières années, une importance considérable dans le domaine de la thérapeutique.

C'est en 1935 que Domagk effectua les premiers travaux sur cette question. Il montra qu'un colorant de la série azoïque, la sulfamido-chrysoïdine, avait une efficacité remarquable dans l'infection streptococcique expérimentale de la souris. Ce fut l'origine de travaux nombreux, car cette découverte permettait d'envisager sous un jour nouveau non seulement le traitement des streptococcies, mais également celui d'autres affections telles que les pneumococcies, méningites, gonococcies et autres.

Très vite la sulfamido-chrysoïdine fut introduite dans la clinique humaine, sous le nom de Prontosil en Allemagne et de Rubiazol en France.

Bientôt le Rubiazol est modifié pour prendre la formule de l'azoïque de Gley et Girard, mais c'est toujours un produit coloré. Presque en même temps apparaît un composé incolore, la benzyl-amino-benzine-sulfamide, connue sous le nom de septazine. Ces recherches avaient pour but de trouver un corps moins toxique que le rubiazol primitif et peut-être plus actif.

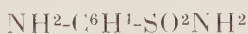
A l'Institut Pasteur, MM. E. Fourneau et A. Salimbéni avec leurs collaborateurs M. et Mme J. Tréfouel, MM. Nitti et Bovet, étudièrent une série de 122 corps nouveaux, dérivés de la sulfamido-chrysoïdine et arrivèrent à des conclusions très intéressantes.

Ils montrèrent que la fonction azoïque de ces produits n'avait rien à voir avec leur action anti-microbienne qui serait due uniquement au groupement amino-phényl-sulfamide. En effet, si ce groupement est modifié, le corps devient inactif.

De plus, le rubiazol ou le prontosil, pour être actifs, doivent subir une coupure, réalisée par l'organisme, qui va séparer le noyau sulfamidé, actif, du noyau coloré, inactif. C'est ce que Colebrook, Buttle et O'Meara ont prouvé par les expériences suivantes : *in vitro*, le prontosil n'a aucune valeur antistreptococcique alors que dans les mêmes conditions le groupement sulfamidé se montre très actif. Par ailleurs, si on arrive à réaliser toujours *in vitro* la coupure libérant le groupement sulfamidé, le prontosil devient actif.

J. Tréfouel et ses collaborateurs, à la suite d'expériences faites dans le même sens, arrivent aux conclusions suivantes : « Il existe deux séries de corps : les uns à la fois actifs *in vivo*, et *in vitro*, dont le type est la para-amino-phényl-sulfamide, les autres inactifs *in vitro*, mais actifs *in vivo*. Le prontosil est de ce type, mais si on provoque sa rupture comme le fait l'organisme il devient parfaitement actif *in vitro*. »

D'après les mêmes auteurs, il semble bien inutile de compliquer la composition d'un corps chimique, lorsque le corps le plus simple est à la fois le plus actif et le moins toxique. C'est le cas de la sulfamide et de ses dérivés. Donc M. J. Tréfouel conseille d'employer le composé sulfamidé le plus simple qu'il appela le 1162 F. et qui est la para-amino-phényl-sulfamide dont la formule est



La question fut reprise par bien des auteurs qui arrivent à des conclusions comparables. Pour Goissedet la septazine

serait le produit le moins toxique. Sézary estime que les composés non colorés ne donnent pas d'accidents d'intolérance digestive. Rosenthal, Bauer et Branham comparent le rubiazol, la septazine et le 1162 F. dans l'infection méningococcique expérimentale de la souris et concluent en faveur du 1162 F.

A l'heure actuelle, la plupart des auteurs s'accordent à reconnaître que le 1162 F. est peu toxique et que c'est le corps le plus actif de la série.

La sulfamide et les méningococcies expérimentales.

C'est en Angleterre que les premiers essais furent tentés sur la souris, par Buttle, Gray et Stephenson en 1936. Ces auteurs montrèrent l'efficacité de la sulfamide sur des souris à qui on avait inoculé des méningocoques.

Ces travaux furent repris par Proom toujours en 1936. Il étudia le rôle préventif de la sulfamide. Administrée à temps, cette substance protège la souris contre des doses de méningocoques un million de fois supérieures à la dose mortelle. Le rôle préventif serait plus marqué si on répétait l'administration à la cinquième heure et à la vingt-quatrième heure. La dose optimale serait de 10 mgr. par injection sous-cutanée et de 25 mgr. par ingestion. Ces doses sont à la fois les plus actives et les mieux supportées. Les souris inoculées mais non traitées mouraient toutes en 24 ou 48 heures. Celles qui recevaient de la sulfamide survivaient pour la plupart et, fait remarquable, celles qui mouraient ne présentaient pas de méningocoques dans le sang au moment de la mort comme les souris témoins. Donc même dans les cas mortels la sulfamide avait agi pour empêcher la pullulation des méningocoques.

Par ailleurs, Proom constate que le pouvoir de protection du médicament diminue assez vite après l'inoculation septique. Ainsi 18 heures après cette inoculation, le traitement devient à peu près inefficace. Comme ce délai répond à peu près au délai d'apparition de la phase septicémique, on

peut en conclure que chez la souris tout au moins, la sulfamide n'agit pas sur la septicémie.

Notons que Proom obtint des résultats meilleurs dans les méningococcies que dans les streptococcies.

Il fait remarquer enfin que la sulfamide agit indifféremment sur toutes les souches de méningocoques et par conséquent sur le méningocoque B autant que sur les autres. On voit tout l'intérêt de cette constatation, puisque le type B est particulièrement réfractaire à la sérothérapie.

Puisque la sulfamide agissait de façon indubitable sur les infections à méningocoques de la souris, il était intéressant de comparer cette action à celle du sérum. C'est ce que firent Branham et Rosenthal en 1937. Dans les mêmes conditions expérimentales chez la souris, le sérum et la sulfamide ont donné des résultats tout à fait identiques. En associant les deux médications, le nombre des survies augmenta, même lorsqu'il s'agissait de souches très virulentes. Et même dans certains cas le nombre des survies a dépassé la somme des survies obtenues isolément par le sérum et par la sulfamide. Branham et Rosenthal pensent que ces heureux résultats pourraient s'expliquer par une action synergique des deux médications telle qu'on en observe dans certaines associations médicamenteuses.

On peut retenir de ces expériences plusieurs faits. D'abord la sulfamide agit d'une façon certaine sur les méningocoques. Elle agit aussi bien par voie digestive que par voie parentérale, mais à condition de donner par la bouche des doses deux fois et demie plus fortes que par injection. Enfin cette action est d'autant plus marquée que l'administration est plus précoce après l'inoculation septique.

Cycle de la sulfamide dans l'organisme.

Tous ces travaux d'expérimentation concluaient donc à l'efficacité de la sulfamide et de ses dérivés envers les méningocoques. Mais en clinique humaine, il s'agissait de méningite

presque toujours, c'est-à-dire d'une localisation du germe. On pouvait se demander, puisque la sulfamide est surtout active au contact des microbes, s'il n'était pas nécessaire de l'injecter au contact même des lésions, ou bien si on pouvait se contenter des voies digestive et sous-cutanée. En d'autres termes, est-ce que la sulfamide administrée par la bouche ou par piquûre sous-cutanée, peut passer dans le liquide céphalo-rachidien à doses suffisantes pour agir ?

En 1936, les Anglais Colebrook, Buttle et O'Meara, avaient fait des recherches sur le liquide céphalo-rachidien d'un lapin, à qui ils avaient administré une dose importante de sulfamide. Ils constatèrent que ce liquide avait acquis des propriétés antistreptococciques très nettes.

Peu de temps après, un autre Anglais, Fuller, donne une méthode du dosage de la sulfamide dans les liquides de l'organisme. On voit l'intérêt de ce dosage qui permet de suivre la concentration et l'élimination du produit dans le sang, le liquide céphalo-rachidien et les urines. Proom et Buttle administrèrent de la sulfamide à un lapin par voie digestive. La substance fut retrouvée dans le liquide céphalo-rachidien à une concentration élevée, à tel point que, *in vitro*, cette concentration fut suffisante pour exercer une forte action bactéricide sur les cultures de méningocoques.

Mais toutes ces expériences ne portaient que sur des animaux. Au début de l'année 1937, les Américains E. K. Marshall, Kendall, Emerson et W. Cutting reprennent complètement la question et déterminent le cycle de la sulfamide dans l'organisme humain.

Ils retrouvent la sulfamide à un taux de concentration important dans le liquide céphalo-rachidien de l'homme, après administration par la bouche aussi bien que par piquûre sous-cutanée. La résorption de la sulfamide au niveau du tractus intestinal et son passage dans le sang se font dans un laps de temps assez court, quatre heures en moyenne. Le passage dans le liquide céphalo-rachidien se fait dans les mêmes délais mais la concentration du produit y est moins importante que

dans le sang. D'après la méthode de dosage de Fuller, Marshall et ses collaborateurs obtiennent au bout de quatre heures les concentrations suivantes :

11 à 16 mgr. pour 100 cc. de sang

4 à 6 mgr. pour 100 cc. de liquide céphalo-rachidien.

Fait très intéressant également, Marshall arrive à suivre les variations du taux de concentration dans le liquide céphalo-rachidien en fonction des doses administrées. On voit l'importance de ces constatations qui ont permis à Marshall de déterminer d'une façon précise la posologie optima de la sulfamide.

Marshall et ses collaborateurs arrivent encore à une conclusion très intéressante : ils trouvent que la rapidité de passage et la concentration de la sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien sont les mêmes, que la substance ait été administrée par voie digestive ou par voie sous-cutanée. Ces faits sont à rapprocher des conclusions de Branham et Rosenthal concernant le rôle de la sulfamide dans l'infection méningococcique expérimentale de la souris. Nous avons vu en effet, que ces auteurs donnaient par la bouche des doses deux fois et demie plus fortes que par injection sous-cutanée. Marshall trouve, lui, que ces deux voies sont aussi efficaces l'une que l'autre. Il admet que la voie digestive est très suffisante. Comme dose, il préconise une première dose assez importante, par exemple 0 gr. 05 centigrammes par kilogramme de poids, puis au bout de six heures des doses plus faibles espacées de quatre heures en quatre heures.

L'élimination de la sulfamide se fait par voie rénale. Au bout de deux ou trois jours, un équilibre va s'établir entre l'absorption et l'excrétion, de sorte qu'à ce moment-là 100 % du produit absorbé se trouvent éliminés par les urines. Trois jours après la fin du traitement par la sulfamide l'organisme en serait complètement débarrassé, ceci naturellement en supposant l'intégrité parfaite de l'appareil urinaire.

Accidents dus à la sulfamide.

Expérimentalement la sulfamide est bien supportée par les animaux de laboratoire. F. Nitti et A. Simon observent qu'une souris de 20 gr. supporte 0 g. 10 et que le lapin tolère 2 gr. de produit par kilogramme de poids. La dose curative de la sulfamide est d'ailleurs de 20 à 50 fois plus faible que la dose toxique. D'autre part, sa toxicité est bien inférieure à celle de certains dérivés, en particulier des dérivés colorés.

En clinique humaine, les observations sont encore relativement peu nombreuses, mais dans l'ensemble elles sont satisfaisantes comme nous le verrons. Cependant plusieurs auteurs ont noté quelques accidents ou incidents.

Les troubles que l'on rencontre avec le plus de fréquence portent sur le sang, mais avec une gravité très variable. Il est courant d'observer de la cyanose liée à de la méthémoglobinémie au cours du traitement sulfamidé. Il s'agit là d'un incident, car la cyanose disparaît très vite dès que le traitement est suspendu.

Aux Etats-Unis, S.-E. Kohn décrivit une anémie hémolytique aiguë avec poussées thermiques et agitation. Le nombre des globules rouges tombe de 4.700.000 à 2.000.000, pour remonter d'ailleurs assez rapidement après interruption du médicament. Toujours aux Etats-Unis plusieurs autres cas d'anémie hémolytique furent observés par Harvey et Janaway. Ces auteurs pensent que certains malades réagissent en fabriquant à partir de la sulfamide un corps toxique dont l'action serait comparable à celle de la phénylhydrazine. Donc il faudrait suivre soigneusement la formule sanguine des malades traités à forte dose. En cas d'anémie grave, ils préconisent la transfusion de sang.

En Angleterre, C.-J. Young met un cas d'agranulocytose au passif de la sulfamide. Il s'agissait d'un malade de 63 ans, atteint de rhumatisme avec fièvre et qui reçut 3 gr. de sulfamide pendant dix-huit jours. Au bout de ce temps le malade

n'allait pas mieux et on découvre l'agranulocytose. Enfin, J. Paton et J. Eaton montrent que la sulfamide donne de la méthémoglobinémie, à dose élevée, et de la sulfhémoglobinémie si on a donné en même temps des sulfates alcalins. Dans le premier cas, l'oxygénothérapie suffirait, mais la sulfhémoglobinémie est plus grave et nécessite souvent une transfusion. G. Discombe observa lui aussi un cas de sulfhémoglobinémie passagère, due à l'absorption de sulfates alcalins. Nous n'insisterons pas sur les accidents digestifs, qui sont presque toujours de peu d'importance. Il s'agit le plus souvent d'anorexie, quelquefois de nausées et de vomissements avec coliques intestinales.

Les accidents cutanés sont fréquents, mais ne s'observent guère qu'après une exposition prolongée au soleil. Il s'agit d'un prurit intense avec apparition de vésicules au niveau des parties découvertes. L.-J. Frank note des éruptions morbiliformes, de l'urticaire, avec maximum sur les parties découvertes.

C. Bucy attribue un cas de névrite optique à l'action de la sulfamide. Une malade traitée pour ostéomyélite par la sulfamide à fortes doses, se plaignit de la baisse de son acuité visuelle et l'examen révéla des signes de névrite optique. D'ailleurs après suspension du traitement les troubles visuels cédèrent peu à peu.

D'après Southworth, la sulfamide ferait baisser le pouvoir de combinaison du CO_2 dans le plasma sanguin. Cette diminution serait liée à la quantité de sulfamide administrée.

Enfin nous avons vu plus haut que la sulfamide s'éliminait par le rein. C'est dire la nécessité qu'il y a à s'assurer du bon fonctionnement des reins avant d'entreprendre un tel traitement. Il est fréquent d'observer une albuminurie légère, mais la cylindrurie est rare.

De même l'azotémie tend à s'élever au cours du traitement par la sulfamide, bien que dans certains cas on l'ait vue baisser. D'ailleurs ces troubles cessent rapidement si on arrête le traitement.

Nous voyons donc que les accidents causés par la sulfamide sont assez variables, mais qu'ils sont généralement bénins à condition de suspendre à temps l'administration du médicament. Cependant il faudra observer des règles assez strictes pour éviter d'avoir des accidents. Ainsi il faudra :

Eviter de donner des doses excessives.

Suivre les éléments figurés du sang.

Surveiller l'azotémie.

Voir s'il n'y a pas d'albumine dans les urines.

Proscrire les purgatifs salins.

Penser à une sensibilité individuelle vis-à-vis de la sulfamide.

Donc, étant donnée la haute gravité de la méningite cérébro-spinale, on ne saurait être arrêté par la crainte de provoquer les accidents que nous venons de voir, puisque ces accidents sont presque toujours insignifiants, à condition de surveiller le malade.

Doses et voies d'introduction de la sulfamide.

Nous avons vu que expérimentalement la sulfamide agissait d'une façon très efficace sur les méningococcies, que cette action se faisait sentir quelle que soit la voie d'introduction et que la dose thérapeutique était de vingt à cinquante fois inférieure à la dose toxique. Enfin nous avons vu que Marshall a démontré le passage de la sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien après absorption par voie buccale et que, pour lui, ce mode d'administration suffirait avec une dose de 5 centigrammes par kilogramme de poids corporel, suivie au bout de 6 heures de doses moindres données toutes les quatre heures.

La première expérimentation clinique semble remonter au mois d'avril 1937. Elle est due à F. Schwentker, S. Gilman et Perrin H. Long, de Baltimore. Ces auteurs utilisèrent la sulfamide en solution à 0,8% dans du sérum physiologique, solution qu'ils injectaient à la fois par voie sous-cutanée et

par voie rachidienne. La technique était la suivante : dès le diagnostic posé, injection intra-rachidienne de 20 à 30 cc. de solution sulfamidée après soustraction d'une quantité de liquide céphalo-rachidien un peu supérieure (25 à 35 cc.). En même temps, injection sous-cutanée de la même solution à la dose de 5 à 6 cc. par kilogramme de poids, soit 2 g. 50 de sulfamide pour un poids de 60 kilogrammes.

Ce traitement est répété deux fois par jour pendant les deux premiers jours (ce qui fait 4 à 5 gr. de sulfamide par vingt-quatre heures pour un individu de 60 kgr.). Ensuite le traitement ne sera répété qu'une fois par jour.

Pour les enfants les doses sont légèrement plus faibles et en rapport bien entendu avec l'âge des petits malades.

Depuis lors les essais cliniques furent nombreux. Ainsi M. Weil-Hallé administre à un enfant de 8 kgr. 500 des doses quotidiennes de 1 gr. 50 en trois fois pendant quatre jours par voie buccale ; les jours suivants la dose est réduite à 0 gr. 50. M. Armand-Delille donne à un enfant de 12 kgr. les doses suivantes, par la bouche : 1^{er} jour, 2 gr. en deux fois ; 2^e jour, 4 gr. en plusieurs fois ; 3^e jour, 3 gr. en deux fois. Le traitement est alors suspendu ou continué à doses plus faibles.

Au Niger français, M. G. Muraz, qui traite un nombre important de malades, indique la posologie suivante pour un adulte : les deux premiers jours 4 à 5 gr. par la bouche en quatre fois par vingt-quatre heures ; pendant les six ou huit jours suivants, 2 à 3 gr. par jour. Dans quelques cas la voie intra-rachidienne fut utilisée en plus de la voie digestive. Le produit employé fut une solution de sulfamide à 0,60 pour 100 cc. dont on injectait 10 à 20 cc. dans la cavité rachidienne. Cette dilution, plus étendue que celle indiquée par Schwenker (0,80 %) est rendue nécessaire par la température qui règne au Niger.

M. J. Mornet de Blois administre à un adulte 3 gr. de sulfamide par la bouche, puis 1 gr. 60 au bout de six heures ; 4 gr. 80 le lendemain et le surlendemain ; enfin 4 gr. par jour pendant les cinq jours qui suivent, 3 gr. pendant six jours et 2 gr. pendant quatre jours.

M. E. Deglos a donné à un enfant de 10 ans : 2 gr. par vingt-quatre heures pendant six jours, puis 1 gr. 50 pendant trois jours, 1 gr. pendant huit jours et 0 gr. 50 pendant cinq jours, le tout par la bouche.

MM. R. Martin et A. Delaunay obtiennent la guérison d'une méningite sans doute à méningocoques et à streptocoques avec les doses suivantes, chez un enfant de 8 ans : 2 gr. par vingt-quatre heures, pendant cinq jours ; 3 gr. pendant trois jours ; 2 gr. pendant 3 jours ; enfin 1 gr. pendant quatre jours.

Ces quelques exemples nous montrent que la posologie de la sulfamide n'est pas encore fixée d'une façon très précise ; mais que, cependant, nous pouvons en dégager quelques chiffres susceptibles de servir de base à un traitement qui, bien entendu, pourra être modifié suivant les cas.

1° Pour un adulte :

5 à 6 gr. par vingt-quatre heures en trois ou quatre fois, pendant 3, 4, 5 jours jusqu'à amélioration des signes cliniques confirmée par le laboratoire. Ensuite on diminuera peu à peu : 4 gr. pendant trois jours, puis 3 gr., puis 2 gr.

2° Pour un enfant :

D'une façon générale on peut se baser sur le chiffre de 0 gr. 10 par kilogramme de poids et par vingt-quatre heures. Ainsi un enfant de 5 kgr. recevra 0 gr. 50, un enfant de 12 kgr., 1 gr. 20 et un enfant de 25 kgr., 2 gr. 50. Ces doses peuvent être augmentées si on le juge utile, cependant il ne faut pas aller trop loin et la dose de 2 gr. constitue un maximum pour les nourrissons.

La sulfamide peut être administrée de trois façons : voie buccale, voie sous-cutanée, voie intra-rachidienne.

1° Voie buccale.

Cette voie est de beaucoup la plus utilisée en raison de sa simplicité. Il suffit, en effet, de donner le produit dans de l'eau sucrée ou dans du lait ; il est presque toujours bien accepté, même par les enfants. Quant à la question d'efficacité,

nous avons vu que Marshall et ses collaborateurs ont démontré que la sulfamide passait dans le liquide céphalo-rachidien avec la même vitesse et la même concentration après ingestion ou après injection sous-cutanée.

2° Voie sous-cutanée.

Mais il y a des cas où la voie digestive est inutilisable, par exemple en cas de vomissements répétés ou par suite de difficultés de la part du malade. Dans ce cas la voie sous-cutanée est précieuse. Il faut noter d'ailleurs que les Américains utilisent les deux voies sous-cutanée et buccale.

Schwentker et ses collaborateurs utilisent une solution de sulfamide à 0 gr. 80 pour 100 cc. de sérum physiologique. Ils injectent 100 cc. de cette solution pour 18 kgr. de poids, deux fois par vingt-quatre heures. On voit l'inconvénient de ces injections sous un volume aussi considérable.

Actuellement il existe dans le commerce des solutions plus concentrées et plus maniables, que l'on peut injecter par voie intramusculaire. On trouve des ampoules de 2 cc. contenant 0 gr. 50 chacune; on pourra injecter 4 à 6 cc. à l'adulte, des doses trois ou quatre fois moindres chez l'enfant. D'autres ampoules de 5 cc. contiennent 0 gr. 30 de produit actif.

Nous avons indiqué là des doses assez faibles, susceptibles d'être augmentées si le besoin s'en fait sentir.

3° Voie intra-rachidienne.

C'est une voie assez peu utilisée. Cependant Schwentker l'emploie couramment. Il injecte une solution à 0 gr. 80 pour 100 à la dose de 20 à 30 cc. après avoir soustrait une quantité suffisante de liquide céphalo-rachidien. Cela représente environ 0 gr. 20 à 0 gr. 25 de sulfamide, soit une quantité assez faible. Les ponctions doivent être répétées deux fois par jour, au moins au début. Cette méthode a l'avantage, d'abord de drainer les espaces méningés, mais surtout d'apporter la substance active au contact même des microbes dans les délais les plus courts. En cas de blocage il faudra passer par voie

haute, comme nous l'avons vu pour la sérothérapie. De toute façon la voie rachidienne ne saurait suffire, car on n'est jamais sûr par ce procédé de faire parvenir la sulfamide au niveau des plexus choroïdes ou des ventricules latéraux. Il faudra donc lancer la substance dans la circulation pour la faire diffuser par les plexus choroïdes.

La solution à 0,8 % est faible. On peut si l'on veut, augmenter un peu la concentration et utiliser par exemple une solution à 6 %.

Nous voyons, par conséquent, que le traitement par la sulfamide est des plus faciles puisque on peut utiliser indifféremment la voie buccale ou la voie parentérale.

Résultats du traitement par la sulfamide.

C'est au mois d'avril 1937, comme nous l'avons vu, que Schwentker et ses collaborateurs publient les premières observations de méningites cérébro-spinales traitées par la sulfamide.

Ces auteurs font une étude très instructive de onze cas de méningites à méningocoques traitées comme nous l'avons dit plus haut par des injections intra-rachidiennes et sous-cutanées de sulfamide en solution à 0,8 %. Sur 11 malades, il y eut 10 guérisons et une mort. Les auteurs insistent sur la rapidité d'action de la sulfamide sur le liquide céphalo-rachidien : en 24 ou 28 heures les éléments cellulaires se modifient, les polynucléaires disparaissent, le liquide devient stérile. D'ailleurs, dans le cas mortel, le décès semble dû à une pneumonie et le liquide céphalo-rachidien était stérile depuis trois jours.

Depuis lors, dans tous les pays, des essais ont eu lieu concernant cette nouvelle thérapeutique.

En Allemagne, Pongratz rapporte trois cas de méningite à méningocoques traités avec succès par le prontosil. Mais dans deux cas on avait administré du sérum en même temps.

M. E. Deglos publie un cas très démonstratif de méningite à méningocoques guérie par l'ingestion de comprimés de septazine. Après la guérison apparente, la maladie affecte une forme pseudo-palustre qui guérit en quinze jours, toujours par l'absorption de septazine.

M. Mornet et G. de l'Ecluse observent un cas de méningite qu'ils voient vers le quinzième jour de son évolution. Il s'agit du méningocoque B. La guérison complète est obtenue en trois jours par l'ingestion de comprimés de sulfamide.

Au Niger français, MM. G. Muraz, H. Chirle et A. Quéguiner eurent l'occasion d'observer un grand nombre de méningites. Il faut noter les conditions défavorables où ils se trouvaient, en raison du retard inévitable pour mettre en œuvre un traitement et aussi parfois à cause de l'épuisement des réserves de médicaments. Par le rubiazol il y eut deux succès sur quatre malades, mais dans un cas la guérison aurait été sans doute obtenue si la provision de rubiazol n'avait pas été épuisée. Par la sulfamide, sur 122 cas il y a 102 guérisons soit une mortalité de 16,39%. Dans tous ces cas la sulfamide fut administrée par la bouche. Les auteurs estiment que l'injection intra-rachidienne de sulfamide améliore les résultats : ainsi sur 49 malades traités par la sulfamide donnée par la bouche et par ponction lombaire, il n'y a que six décès, soit un pourcentage de 12,24%.

Donc résultats très encourageants, d'autant plus que là il s'agit non pas de cas isolés, mais d'une étude portant sur un grand nombre de malades. Cependant il est juste de remarquer que dans ces régions la sérothérapie donne également de bons résultats malgré l'obligation où est le médecin d'économiser le sérum par cause de la lenteur des approvisionnements. En effet, les mêmes auteurs obtiennent par le sérum une mortalité de 21,2%. Quoi qu'il en soit par la sulfamide ce chiffre tombe à 16,4% et même 12,2% ce qui est nettement en faveur de cette nouvelle thérapeutique. Ajoutons que là encore la possibilité de faire un traitement exclusivement par voie buccale, prend une importance capitale pour le médecin qui est obligé d'avoir un rayon d'action très étendu.

Enfin il ne faut pas oublier les cas où le méningocoque est associé à un autre germe, par exemple le streptocoque, qui, naturellement, n'est pas influencé par le sérum antiméningococcique. Là les indications de la sulfamide sont formelles, puisque ce produit agit aussi bien sur les méningocoques que sur les streptocoques.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS

Nous voyons, d'après ce qui précède, que la sulfamide est extrêmement précieuse dans le traitement de la méningite cérébro-spinale.

Voici quelques observations qui montrent bien l'efficacité de la sulfamide soit seule, soit en association avec le sérum.

Observation I.

(MM. B. WEILL-HALLE, J. J. MEYER, R. TIFFENEAU)

(Résumée).

L'enfant G. H..., âgé de treize mois entre à l'hôpital le 24 juin 1937 pour état général grave et purpura.

La maladie débute le 22 juin par de l'abattement et de la température avec des frissons. Le 23 juin, l'éruption purpurique apparaît. Ni vomissements, ni diarrhée, ni constipation.

A l'examen, on est frappé par l'aspect infecté et l'abattement de cet enfant. La température est à 41°, on note quelques pétéchies sur les membres, mais aucun signe méningé. On fait une hémoculture qui révélera du pneumocoque III. — Le 25 juin, même état, mais on constate une légère raideur de la nuque. Aussitôt on fait une ponction lombaire qui ramène un liquide très louche et on injecte 10 cc. de sérum polyvalent par voie rachidienne. Le liquide céphalo-rachidien montre de nombreux polynucléaires et des diplocoques Gram négatif intra et extra-cellulaires.

La raideur de la nuque s'accroît le 26 juin, le signe de Kernig est très net. On injecte encore 10 cc. de sérum polyvalent dans le rachis. La culture du liquide céphalo-rachidien prélevé la veille a montré qu'il s'agissait du méningocoque B.

Le même jour, le 26 juin, on commence le traitement par la sulfamide. Le médicament est administré par voie buccale à la dose de 1 gr. 50 en trois fois.

Le 27 juin la température est à 37° et ne remontera plus. L'état général reste très grave. On donne encore 1 gr. 50 de sulfamide en trois fois.

Le 28 juin, l'amélioration clinique est nette : plus de Kernig, la nuque est moins raide, une ponction lombaire ramène un liquide eau de roche où il y a encore 80% de polynucléaires et dont la culture sur gélose-ascite est négative. Le traitement reste le même.

Le 30 juin, comme l'enfant reste très agité avec un pouls à 120, bien que la raideur de la nuque ait disparu, on lui donne 2 gr. de sulfamide en 4 fois. Le liquide céphalo-rachidien montre maintenant 50% de lymphocytes, il reste stérile.

Les jours suivants on ramène la dose à 0 gr. 50 par 24 heures toujours en trois prises.

Le 6 juillet, dix jours après la première injection de sérum, l'éruption s'élève apparaît avec la température à 38°6. Une ponction lombaire est pratiquée, elle montre un liquide absolument normal à l'examen cyto-bactériologique. On décide alors de cesser tout traitement.

L'état général s'améliore très vite. Pourtant on retrouvera les méningocoques dans le rhino-pharynx jusqu'au 17 juillet. L'enfant sort le 24 juillet en parfaite santé.

Observation II.

(MM. ARMAND-DELILLE, LESTOCQUOY, R. TIFFENEAU.
WOLINETZ et J. J. MEYER).

(Résumé).

L'enfant M. R..., âgée de 4 ans entre à l'hôpital le 30 août 1937. Elle présente un syndrome méningé typique.

Les premiers signes remontent à 48 heures : céphalée, agitations, quelques vomissements.

A l'examen on trouve le 4 août : nuque raide, signe de Kernig, réflexes rotuliens abolis, état général mauvais, pouls petit et rapide et cependant la température est à 37°.

Une ponction lombaire pratiquée aussitôt montre un liquide purulent et hypertendu. L'examen cytologique montre de nombreux polynucléaires. Au point de vue bactériologique, on trouve des diplocoques du type méningocoques, qui en culture sur gélose-ascite donneront du méningocoque B.

Aussitôt après la ponction, on fait une injection intrarachidienne de 20 cc. de sérum polyvalent et on administre par voie sous-cutanée 40 cc. de sérum polyvalent et 20 cc. de sérum monovalent anti-B. Le même jour on fait ingérer 2 gr. de sulfamide en deux fois.

Le 31 août l'état de l'enfant reste très grave, les signes méningés sont intenses, l'enfant est très agitée, une vésicule d'herpès apparaît à la commissure labiale droite. La température est à 37°, le pouls à 120. On donne 4 gr. de sulfamide dans le courant de la journée.

Le 1^{er} septembre l'état s'est encore aggravé, l'enfant n'a pas uriné depuis la veille. Cependant le liquide céphalo-rachidien s'est clarifié, on n'y trouve plus de méningocoques ni à l'examen direct ni par culture. On donne 3 gr. de sulfamide. Dans la soirée l'état de l'enfant est très alarmant, elle est presque comateuse. Par sondage on recueille 20 cc. d'urines rouges contenant quelques cylindres, mais ni sang ni albumine. Un dosage de l'urée sanguine donne un chiffre de 0,96.

Comme les signes méningés ont diminué d'intensité, on décide de suspendre le traitement par la sulfamide et dans la nuit du 1^{er} au 2 septembre on injecte sous la peau une quantité importante de sérum physiologique.

Le 2 septembre l'enfant va mieux, l'état infectieux de la veille s'atténue, les signes méningés ont disparu, les urines sont abondantes, foncées, mais ne renferment ni cylindres, ni sang, ni albumine. L'urée sanguine est revenue à un taux normal. On ne reprend pas l'administration de sulfamide. Cependant le soir la température est à 38°.

Le 3 septembre on reprend la sulfamide à dose faible (1 gr. en deux fois). L'état général est bon, les réflexes rotuliens, qui étaient abolis depuis le début de la maladie, réapparaissent. Mais dans l'après-midi l'enfant est de nouveau abattue. Une ponction lombaire montre un liquide normal. Dans ces conditions on décide de cesser définitivement la chimiothérapie.

Désormais l'enfant est guérie, mais la convalescence sera longue, coupée par des épisodes pulmonaires et urinaires qui resteront sans gravité. Au bout d'un mois l'enfant est définitivement guérie, sans aucune séquelle.

Observation III.

(Service de Monsieur le professeur CRUCHET).

L'enfant B... Liliane, âgée de 5 ans est envoyée à l'Hôpital des Enfants le 9 janvier 1938 pour syndrome méningé.

La maladie débute le 19 janvier : le matin l'enfant accusait un léger malaise ; sa mère la laisse au lit ; une heure après quand elle revient dans la chambre, l'enfant est dans le coma. Le médecin appelé la fait transporter à l'hôpital.

Aussitôt vers 13 h. 30, l'interne de garde fait une ponction lombaire et injecte 50 cc. de sérum antiméningococcique polyvalent dans le rachis. A l'examen, le liquide retiré, assez louche, révèle des diplocoques du type méningocoque, intra et extra-cellulaires. L'enfant est toujours dans le coma, avec des signes méningés très nets. Le coma persiste toute la nuit et cesse seulement vers 6 heures du matin, le 20 janvier. L'enfant reste très abattue, elle souffre de la tête et présente des signes méningés très nets, cependant elle ne vomit pas. On fait matin et soir 40 cc. de sérum intra-rachidien, 40 cc. de sérum intra-musculaire ou sous-cutané et 5 cc. de sulfamide en solution à 0 gr. 06 par centimètre cube en injection sous-cutanée.

Le 21 janvier, l'enfant est toujours très raide, mais un peu moins abattue semble-t-il. La température oscille de 38° à 39°. Même traitement que la veille, plus 5 cc. de solucamphre.

Le 22 janvier, la ponction lombaire du matin ne ramène que 2 ou 3 cc. de liquide malgré la compression des jugulaires. On injecte alors le sérum seulement par voie intra-musculaire et sous-cutanée. On fait encore 5 cc. de sulfamide soluble. Le soir on répète le même traitement.

Le 23 janvier la ponction lombaire ramène 40 cc. de liquide qui contient encore quelques méningocoques. L'état général s'améliore, la raideur de la nuque est moindre. On continue la sérothérapie aux mêmes doses deux fois par jour. Comme l'enfant redoute les ponctions lombaires et s'agite on l'anesthésie à deux reprises. La sulfamide est injectée aux mêmes doses, deux fois par jour.

Le 24 l'enfant va mieux, on fait le même traitement mais une fois par jour seulement.

Le 25 on cesse les injections intra-rachidiennes.

Le 26 le liquide céphalo-rachidien est devenu stérile, l'amélioration se poursuit peu à peu. On continue la sulfamide.

Le 27 on cesse complètement la sérothérapie.

Le 28 on arrête la chimiothérapie. L'enfant va bien.

Le 29 une ponction lombaire de contrôle montre un liquide normal.

L'enfant est guérie. Elle quitte l'hôpital quinze jours plus tard.

Observation IV

(Service de Monsieur le professeur CRUCHET).

Le malade Ch... Louis, âgé de 14 ans, entre à l'hôpital des Enfants le 22 janvier 1938 pour vomissements et céphalée.

La maladie débute dans la nuit du 21 au 22 janvier par du malaise, des vomissements en fusée et de la céphalée occipitale.

Dans la journée du 22 janvier, la céphalée devient totale.

A l'examen, le malade est couché en chien de fusil, la tête est fléchie en arrière, le signe de Kernig est intense, les vomissements ont cessé, le pouls est à 110, la température à 39°. L'enfant est parfaitement lucide.

A la ponction lombaire, liquide purulent avec de nombreux méningocoques.

Le traitement est le suivant, du 22 au 28 janvier :

Sérum polyval. lent, 40 à 60 cc. intra-rachidien	} 2 fois par 24 h.
Sérum polyvalent, 20 cc. sous-cut. + 20 cc. intra-musc.	
Sulfamide, 3 grammes par 24 heures en ingestion.	

Les ponctions lombaires sont faites le plus souvent sous anesthésie au chloroforme.

Le 28 janvier, les signes méningés sont moins intenses, mais le malade se plaint de fourmillements dans l'avant-bras droit et à l'examen on trouve une diminution de la force de la main droite par rapport à la main gauche.

Pendant 7 jours on fera le même traitement sérothérapique que ci-dessus, mais une seule fois par jour. La sulfamide est continuée à la même dose de 3 gr. par 24 heures.

Le 2 février, une ponction lombaire montre que le liquide C.R. contient toujours des germes, mais on note une proportion de 40% de lymphocytes.

Le 4 février le liquide céphalo-rachidien ne contient plus de germes et montre 60% de lymphocytes. Le malade va beaucoup mieux; on cesse la sérothérapie et on fait seulement des piqûres de sulfamide en solution à 6% à la dose de 5 cc. par jour, ceci pendant trois jours.

Par la suite la convalescence est marquée par un court épisode pulmonaire sans gravité.

Mais la parésie de la main droite est toujours la même. Le 14 février on fait un examen électrique qui montre un déficit des extenseurs des doigts, mais sans réaction de dégénérescence. Dès lors, un traitement électrique est institué qui va améliorer considérablement ces muscles.

Le malade quitte l'hôpital le 26 février guéri au point de vue général, mais gardant une légère diminution de la force musculaire de la main droite. Il est revu un mois après; cette parésie a presque complètement disparu sous l'influence du traitement électrique.

Observation V.

(Due à l'obligeance de M. le Docteur BOISSERIE-LACROIX)

L'enfant A... Moïse, âgé de un an, entre à l'hôpital des Enfants le 31 août 1938 pour signes méningés discrets et fièvre.

Le début est insidieux; le 28 août l'enfant est un peu agité et fiévreux, cet état persiste le lendemain, le médecin songe à un embarras gastrique. Mais le 30 l'entourage de l'enfant remarque une certaine raideur de sa colonne vertébrale. Le 31 le médecin envoie le petit malade à l'hôpital.

Le soir, la température est à 39°, l'enfant est un peu abattu mais les signes méningés sont très discrets, on peut noter seulement un peu de raideur de la nuque. Dans ces conditions on ne fait pas de ponction lombaire.

Le 1^{er} septembre la température est à 40°, la fontanelle est tendue, la raideur de la nuque est un peu accentuée, on ponctionne. Le liquide qui s'écoule est trouble, il contient des polynucléaires et des méningocoques. On injecte du sérum polyvalent, 20 cc. par voie lombaire et 20 cc. par voie intra-musculaire; en même temps, on injecte dans le muscle 2 cc. de solution de sulfamide à 25%, soit 0 gr. 50 de produit actif, ceci pour 24 heures.

Le 2 septembre, l'enfant est dans le même état, le traitement est identique.

Le 3 septembre les signes méningés se sont aggravés, la température est à 39, l'enfant vomit, il a les yeux vagues. Le liquide céphalo-rachidien montre toujours des méningocoques et des polynucléaires. On poursuit le même traitement.

Le 4 septembre, l'enfant ne vomit pas, la raideur de la nuque persiste. Toujours 20 cc. de sérum par voie lombaire et autant par voie intramusculaire, plus 2 cc. de sulfamide intra-musculaire.

Le 5 septembre, on peut noter une amélioration, l'enfant est moins somnolent, son regard est plus vif. On poursuit le traitement mixte : sérum + sulfamide.

Le 6 le mieux continue, le liquide céphalo-rachidien ne renferme

plus de germes, quelques lymphocytes apparaissent. Même traitement qui est continué encore le 7.

Le 8 septembre l'état de l'enfant étant manifestement amélioré, on cesse la sérothérapie, mais on continue encore les injections de 2 cc. de sulfamide. Ces injections sont continuées par mesure de prudence jusqu'au 13 septembre. Puis les 13, 14 et 15 septembre, on donne seulement 1 cc. Enfin le 15, on cesse tout traitement.

Les jours suivants l'enfant a la varicelle, ce qui prolonge son séjour à l'hôpital, mais il a un très bon état général. Il semble complètement guéri.

CONCLUSIONS

De cette étude et des observations qui précèdent, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

I. La sulfamide donne des résultats remarquables dans le traitement des méningites cérébro-spinales. Evidemment on peut attribuer le mérite de la guérison à la sérothérapie, dans les cas où la sulfamide et le sérum furent employés en même temps. Mais nombreux sont les cas où le sérum a été utilisé à des doses trop faibles pour être actives et même où il n'a pas été utilisé du tout.

Le traitement par la sulfamide est d'autant plus intéressant qu'il se trouve agir aussi bien sur le méningocoque B que sur les autres races de méningocoques.

C'est un traitement facile puisqu'on peut administrer la sulfamide par la bouche ou par voie parentérale.

Enfin la sulfamide est un produit peu toxique, à condition de ne pas donner en même temps des sulfates alcalins, ce qui amènerait peut-être de la sulfhémoglobinémie, et aussi à condition de surveiller l'intégrité de l'appareil hépato-rénal et du sang.

II. Le sérum ne doit pas être abandonné.

Les échecs de la sérothérapie sont dus en grande partie à l'apparition depuis une vingtaine d'années d'une race spéciale de méningocoques, le méningocoque B qui est peu

influencé par le sérum. Mais, si le sérum polyvalent est assez peu actif, le sérum monovalent est, lui, beaucoup plus puissant et doit toujours être employé dès que l'on a pu identifier le germe qui est en cause.

Si on ne peut pas faire cette identification, on utilisera le sérum polyvalent à dose élevée, car il peut s'agir de méningocoques A ou C qui eux sont influencés.

III. Le meilleur traitement d'une méningite à méningocoques semble être actuellement le traitement mixte par le sérum et par la sulfamide.

En se basant sur les observations III, IV et V, on peut concevoir un tel traitement de la façon suivante :

1° *Sérothérapie.*

Evacuer le liquide céphalo-rachidien par ponction lombaire et le remplacer par du sérum que l'on injectera sans pousser : si on a retiré 60 cc. de liquide, ne pas réinjecter plus de 50 cc. de sérum. Mettre ensuite le malade en position de Trendelenburg.

Ensuite injecter 20 à 40 cc. de sérum moitié par voie sous-cutanée, moitié par voie intra-musculaire.

Utiliser le sérum monovalent si on connaît le type de méningocoque, le sérum polyvalent si on ne le connaît pas. Ce traitement sera répété deux fois par vingt-quatre heures pendant les premiers jours, une seule fois quand le malade ira mieux. On le poursuivra tant qu'il y aura des méningocoques dans le liquide céphalo-rachidien.

En cas de blocage des espaces sous-dure-mériens, ne pas hésiter à utiliser la voie haute: ponction sous-occipitale, ponction ventriculaire, facile chez le nourrisson, mais qui nécessite une trépanation chez le grand enfant et l'adulte.

2° *Traitement par la sulfamide.*

L'administration par voie buccale est simple et presque toujours bien acceptée par les malades. Cependant, si le malade vomit ou fait des difficultés, injecter le produit par voie sous-cutanée et intra-musculaire. Il est préférable de réserver la voie rachidienne pour le sérum.

Chez l'enfant, la dose de dix centigrammes par kilogramme de poids et par vingt-quatre heures peut servir de base. Chez l'adulte, il est préférable de ne pas dépasser cinq grammes. Ces doses sont administrées en trois ou quatre fois par vingt-quatre heures.

Il s'agit là d'un traitement actif qui sera poursuivi pendant quelques jours, mais il sera bon de diminuer peu à peu les doses dès que les signes cliniques le permettront. Après la disparition des méningocoques dans le liquide céphalo-rachidien, il faudra continuer un traitement d'entretien à dose faible pour prévenir une récurrence.

SERMENT

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins,

je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
Pierre MAURIAC

Vu, bon à imprimer :
Le Président.
R. CRUCHET

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 21 octobre 1938

Le Recteur de l'Académie,
Pour le Recteur,
Le Vice-Président du Conseil de l'Université,
DARBON.

BIBLIOGRAPHIE

- Achard, Marchall, Laquière.** — « Méningite à méningocoques, guérie par la sérothérapie intra-ventriculaire », Soc. de Méd. des Hôp. de Paris, 1924, p. 63.
- Allingham.** — « Méningite cérébro-spinale. Drainage », *Lancet*, 1899, p. 889.
- Anderson.** — « Prontosil and sulfamide etc. » *Glasgow M. J.*, février 1938.
- Armand-Delille, etc...** — « Chimiothérapie de la méningite cérébro-spinale », *Ann. de Méd. et de Chir.*, novembre 1937.
- Aubertin et Chabanie.** — « Méningite cérébro-spinale. Sérothérapie », *Presse Méd.*, juin 1915.
- Baur, Sevestre, Hutinel.** — « Sérothérapie de la méningite cérébro-spinale », *Ann. de Méd.*, 6 octobre 1916.
- Bernard (A.).** — « Réflexions sur un cas de méningite cérébro-spinale cloisonnée à méningocoque B », *Journ. des Sciences Méd. de Lille*, février 1933).
- Blum (L.).** — « Traitement des méningococcies par les protéines et le sérum spécifique », Soc. Méd. des Hôp. de Paris, janvier 1923.
- Boidin et Weissenbach.** — « Méningite cérébro-spinale à méningocoques. Bactériothérapie », Soc. Méd. des Hôp., février 1917.
- Branham.** — « Serum antitoxin and drugs (Sulfanilamide) of meningococcus meningitis », *M. Ann. District of Colombia*, janvier 1938).
- Carnot.** — « Les formes séro-résistantes de la méningite cérébro-spinale », *J. du Praticien*, 5 janvier 1929.

- Carrez.** — *Formes cliniques de la méningite cérébro-spinale de la première enfance*, thèse de Paris, 1926.
- Chavany.** — « La chimiothérapie acridinique intra-rachidienne dans le traitement de la méningite à méningocoques », *Biol. Méd.*, février 1931, p. 85).
- Chavany.** — « Le traitement des méningococcies par l'endoprotéine méningococcique », *Progrès Méd.*, 5 janvier 1929.
- Chavany, Gailhard et Arnaudet.** — « La tryptaflavine intra-rachidienne dans la méningite cérébro-spinale », *La Clinique*, février 1930.
- Colebrook, Buttle et O'Meara.** — *Lancet*, décembre 1936, p. 1323.
- Comby.** — Méningite cérébro-spinale. Sérothérapie », Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 21 mai 1909.
- Deglos.** — « Un nouveau cas de méningite cérébro-spinale traitée par un dérivé benzénique sulfuré », *La Pédiatrie*, mai 1938.
- Domagk.** — « Contribution à la chimiothérapie des infections bactériennes », *Deutsche Med. Woch.*, 15 février 1935.
- Dopter.** — « Sérothérapie de la méningite cérébro-spinale », Soc. de Méd. des Hôp., décembre 1908.
- « Traitement de la méningite cérébro-spinale », *Journ. des Prat.*, 20 juill. 1935.
- « Traitement de la méningite cérébro-spinale », Baillière, édit., Paris 1936.
- « Pathogénie de la méningite cérébro-spinale. Ses inconnues », *Paris Médical*, 29 mai 1937.
- Dubreuilh.** — *Les sérums thérapeutiques purifiés*, thèse de Paris, 1925.
- Eschbach.** — « Le jaune d'acridine dans le traitement de la méningite cérébro-spinale », Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1936, p. 1364.
- Fiessinger.** — « Traitement des méningococcies », *Journal des Praticiens*, 1923.
- Flexner.** — « Méningite cérébro-spinale. Sérothérapie », *J. Exp. Méd.*, juillet 1908.
- Fuller.** — « Is para aminobenzenesulfonamide the active agent in prontosil therapy »? *Lancet*, janvier 1937.

- Hautefeuille.** — « Traitement de la méningite cérébro-spinale avec phase septicémique », *Clin. Nouv.*, mars 1933.
- Henning.** — « Traitement de la méningite cérébro-spinale par l'optochine intra-rachidienne », *Med. Klin.*, décembre 1924).
- Howell et Cohen.** — « Intraventricular and subdural serum treatment of meningococcus meningitis in infancy », *Am. J. Dis. Child. Chicago*, 1922-XXIV.
- Hutinel, Boulanger** etc.. — « Méningite à méningocoques avec cloisonnement méningé. Guérison après sérothérapie massive et trépano-ponction », Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, octobre 1928).
- Kennedy.** — « Traitement de la fièvre cérébro-spinale », *Brit. Med. J.*, avril 1935.
- Kolle et Wassermann.** — « Méningite cérébro-spinale. Sérothérapie », *Deut. Med. Woch.*, septembre 1907.
- Lereboullet.** — « Deux cas de méningite cérébro-spinale aiguë, guéris par les injections intra-rachidiennes d'endoprotéine méningococcique », Soc. de Péd., 21 juin 1927.
- Lewkowicz.** — « Valeur dominante des lésions choroïdiennes par rapport aux lésions méningées, etc... » *Presse Médicale*, 20 février 1935.
- Luton.** — *Traitement de la méningite cérébro-spinale par l'endoprotéine*, thèse de Paris, 1926.
- Mackenzie et Martin.** — « Méningite cérébro-spinale. Sérothérapie », *J. of. Path.*, 1908.
- Manicatide et Nicolau.** — « La méningite cérébro-spinale en Roumanie », Arch. roumaines de pathol. exp. et microbiologie, septembre 1936.
- Marquezy.** — « Traitement de la méningite cérébro-spinale », *Journ. de Méd. et de Chir. pratique*, n° 5, 1935.
- Marshall** etc. — « Absorption et excrétion de la para-amino-phénylsulfamide », *J. A. M. A.*, 20 mars 1937.
- Medrano.** — *Contribution à l'étude de la ponction atloïdo-occipitale dans la méningite cérébro-spinale*, thèse de Paris, 1925.
- Monier-Vinard**, etc. — Soc. Méd. des Hôp. de Paris, p. 1301, 1931.

- Mornet (J.) et L'Ecluse (G. de).** — « Méningite cérébro-spinale guérie par la carboxysulfamido-chrysoïdine », *Presse Méd.*, 11 juin 1938.
- Muraz (G.), Chirle (H.) et Quéguiner (A.).** — « Essais comparés de traitements (sérums, corps azoïques, sulfamide) de la méningite cérébro-spinale dans les régions coloniales rurales (Niger Français) », *Presse Médicale*, 16 juillet 1938.
- Netter et Salanier.** — « Sérothérapie de la méningite cérébro-spinale », *Soc. Méd. des Hôp.*, 18 juin 1915.
- Nobecourt.** — « Sérothérapie de la méningite cérébro-spinale », *Soc. Méd. des Hôp.*, 10 juillet 1915).
- Nobecourt.** — « Sur la sérothérapie des méningites à méningocoques », *Méd.*, août 1931.
- Osler.** — « Méningite cérébro-spinale. Drainage lombaire », *Brit. Med. J.*, 1898.
- Paisseau, Tournant et Patey.** — « Sur le traitement de la méningite cérébro-spinale », *Journal de Méd. de Paris*, 20 avril 1933).
- Pehu et Lambert.** — « Guérison d'une méningite cérébro-spinale aiguë par la gonacrine chez un enfant de 2 ans », *Ped.*, sept. 1931.
- Plagy et Germain.** — « Méningite cérébro-spinale à méningocoques associés aux streptocoques avec orchio-épididymite, etc... » (*Société Méd. des Hôp. de Paris*, juillet 1932).
- Pongratz.** — « Le Prontosil dans la méningite épidémique », *Deut. Med. Woch.*, 25 juin 1937.
- Proom.** — *Lancet*, 2 janvier 1937 et 13 mars 1937.
- Querangal des Essarts.** — « Résultats du traitement des méningites cérébro-spinales observés à l'hôpital de la Marine de Brest de 1900 à 1932 », *Arch. de Méd. et de Pharm. navales*, avril 1934.
- Raillet et Ronez.** — « Méningite cérébro-spinale guérie par la trypanflavine intra-rachidienne », *Union Méd. du Nord-Est*, n° 8-1930.
- Robb.** — « Sérothérapie de la méningite cérébro-spinale », *Brit. Med. J.*, avril 1917.
- Schwentker.** — « Traitement de la méningite cérébro-spinale par la sulfanilamide », *J. A. M. A.*, avril 1937.
- Sicard.** — « Ponction trans-cérébro-frontale », *Gaz. des Hôp.*, 1923.
- Sicard.** — « Méningite cérébro-spinale. Acquisitions et discussions récentes », *Monde Méd.*, décembre 1928.

- Sorel.** — « Contribution à l'étude thérapeutique des méningites cérébro-spinales cloisonnées », *Ann. Fac. Française de Méd. et de Pharm. de Beyrouth*, septembre 1932.
- Tamalet (E.).** — « Considérations sur le traitement sérothérapique de la méningite cérébro-spinale aiguë à méningocoques », *Arch. Méd. et Pharm. militaires*, février 1934.
- Teissier.** — « Vingt-trois cas de méningites cérébro-spinales traitées par le sérum anti-méningococcique », *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, mai 1909.
- Teissier et Chavany.** — « Considérations sur le traitement actuel de la méningite cérébro-spinale », *Presse Méd.*, octobre 1930.
- Tiffeneau et Meyer.** — « Traitement de la méningite cérébro-spinale par la para-amino-phényl-sulfamide », *Paris Méd.*, 18 septembre 1937).
- Trefouel (J. et Mme), Nitti et Bovet.** — « Activité de la para-amino-phényl-sulfamide dans l'infection méningococcique expérimentale de la souris et du lapin », *C. R. Soc. Biologie*, 1935.
- Vasile.** — « Observations cliniques sur la méningite cérébro-spinale et résultats thérapeutiques », *La Pediatria*, 1^{er} août 1931.
- « Utilité de l'emploi d'un sérum préparé avec des souches locales pour le traitement de la méningite cérébro-spinale », *Off. int. d'Hygiène publique*, novembre 1938.
- Weill-Hallé, Meyer et Tiffeneau.** — « Méningite cérébro-spinale chez un nourrisson. Guérison rapide après un traitement par la para-amino-phényl-sulfamide », *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 8 nov. 1937.
- Willien.** — « Traitement de la méningite cérébro-spinale par la sulfanilamide », *J. A. M. A.*, 26 février 1938.

